

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-97370

(43)公開日 平成7年(1995)4月11日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07 D 241/18				
A 61 K 31/495	AAB	9454-4C		
	AAK	9454-4C		
	AAL	9454-4C		
31/505	AAE	9454-4C		

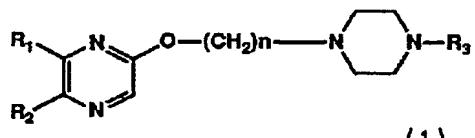
審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全16頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-242710	(71)出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22)出願日	平成5年(1993)9月29日	(72)発明者	渡辺 秀之 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
		(72)発明者	八十 昌夫 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
		(72)発明者	望月 大介 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 小林 和憲

(54)【発明の名称】 2-アルコキシピラジン誘導体およびその用途

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 下記式(1)



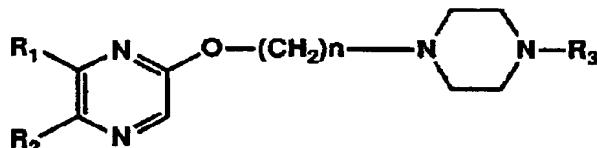
(式中、R₁ および R₂ は同時に水素原子、メチル基又はエチル基を、n は4～5の整数を、R₃ はフェニル基、m-トリル基、o-メトキシフェニル基、o-フルオロフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基などを示す)で表される化合物又はその無毒性塩およびそれらを有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤である。

【効果】 上記化合物およびその無毒性塩は、セロトニン1A受容体に対し強い親和性を示し、抗動搖病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等のセロトニン神経系関連疾患治療剤として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (1)



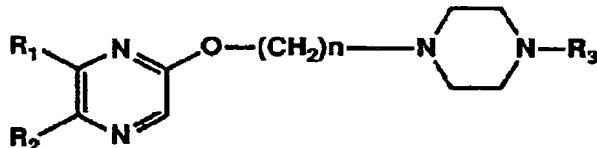
(1)

(式中、R₁ およびR₂ は同時に水素原子、メチル基又はエチル基を、n は4～5の整数を、R₃ はフェニル基、m-トリル基、o-メトキシフェニル基、o-フルオロフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、4, 6-ジメチル-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、6-エトキシ-2-ピリジル基、6-クロロ-※

※2-ピリジル基、6-トリフルオロメチル-2-ピリジル基、3-シアノ-2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-メチル-2-ピリミジニル基又は4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基を示す)で表される化合物又はその無毒性塩。

【請求項2】 一般式 (1)

【化2】



(1)

(式中、R₁ およびR₂ は同時に水素原子、メチル基又はエチル基を、n は4～5の整数を、R₃ はフェニル基、m-トリル基、o-メトキシフェニル基、o-フルオロフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、4, 6-ジメチル-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、6-エトキシ-2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、6-トリフルオロメチル-2-ピリジル基、3-シアノ-2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-メチル-2-ピリミジニル基又は4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基を示す)で表される化合物又はその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、新規な2-アルコキシピラジン誘導体および抗動搖病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等の医薬用途に関する。

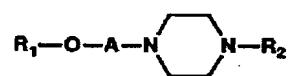
【0002】

【従来の技術】 セロトニン1A受容体に親和性を有する化合物が、抗動搖病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等として有用なことが知られており、これらの化合物について既に多くの報告がなされている(日本臨床47巻、1989年増刊号、第1241-1248頁、J. P. Feighn c v, W. F. Boyce, Psychopath

30

40

【化3】



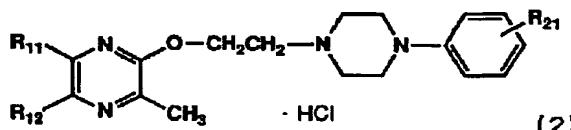
(式中、R₁ はピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリル、ベンズチアゾリル、ピリジル、キノリル、キナゾリニル、フタラジル、又はチアゾリニル基を表し、これらの環系は付加的に低分子のアルキル基又はアルコキシ基、フェニルアルキル基又はフェニル基により置換されていてもよく、R₂ は場合により低分子のアルキル基あるいはアルコキシ基、塩素原子あるいは臭素原子で置換され、環中に空素原子1～2個を含んでいてもよいフェニル基を表し、Aは炭素原子2～6個を有する直鎖状あるいは分枝鎖状のアルキレン基を表す)の新規複素環エーテル及びそれらの生理学的に許容しうる酸付加塩が開示されている。しかしながら、上記公報にはR₁ がピラジニル基である2-アルコキシピラジン誘導体としては式(2)

【0004】

【化4】

3

4



(2)

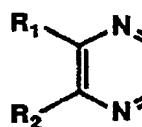
(式中、R₁₁およびR₁₂は同時に水素原子、又はメチル基を、R₂₁は水素原子、o-メチル基、m-メチル基、又はp-メチル基を示す)で表される化合物が具体的に開示されているのみであり、その効果については、α-交感神経遮断作用において優れており、例えば鎮静、血圧低下及び血管拡張の効果を示すことが記載されているが、セロトニン神経系に関連する有用性については記載はない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】より優れたセロトニン神経系に関連する薬理作用を有する化合物を広く検索、見出し、これを提供することが望まれていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らはかかる課題を解決することを目的とし、種々の化合物を合成し、それらの薬理作用について検討していたところ、後記一般式(1)で表される2-アルコキピラジン誘導体は文*



(式中、R₁およびR₂は同時に水素原子、メチル基又はエチル基を、nは4～5の整数を、R₃はフェニル基、m-トリル基、o-メトキシフェニル基、o-フルオロフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、4、6-ジメチル-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、6-エトキシ-2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、6-トリフルオロメチル-2-ピリジル基、3-シアノ-2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-メチル-2-ピリミジニル基又は4、6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基を示す)で表される化合物又はその無毒性塩を提供するものである。

【0008】また、本発明の第2の目的は、前記の一般式(1)で表される化合物又はその無毒性塩を有効成分とするセロトニン神経系関連疾患治療剤を提供するものである。本発明化合物(1)は、例えば、不活性溶媒中、一般式(3)

【0009】

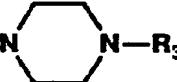
【化6】

*文献未記載であり、セロトニン1Aレセプターに対して著しく強い親和性を有することを見い出した。即ち、本発明化合物(1)は式(2)の公知化合物とは、本発明の式(1)におけるnが4～5である化合物であるのに対し、式(2)の公知化合物ではエチレンのみであり、又、本発明化合物(1)は式(1)におけるピラジン環の3位置換基が水素原子である化合物に対し、式(2)の公知化合物ではメチル基であり、更に、意外にも、後述するように本発明化合物(1)はセロトニン1Aレセプターに著しく強い親和性を有するのに対し、式(2)の公知化合物はセロトニン1Aレセプターに殆ど親和性を有しない点で異なり、その上、本発明化合物(1)は動物実験の結果では式(2)の公知化合物にはない優れた薬理作用を有することを見出し、本発明を完成した。

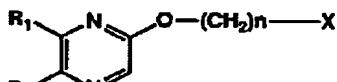
従って、本発明の第1の目的は次の一般式(1)

【0007】

【化5】



(1)



(3)

(式中Xはハロゲン原子を示し、R₁、R₂およびnは前記と同じ意味を示す)で表される化合物と一般式(4)

【0010】

【化7】

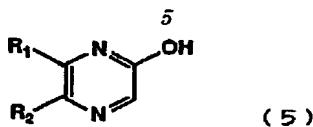


(4)

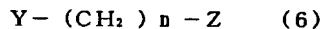
(式中、R₃は前記と同じ意味を示す)で表される化合物を反応させることにより製造される。上記化合物(3)は、例えば、一般式(5)

【0011】

【化8】



(式中 R₁ 及び R₂ は前記と同じ意味を示す) で表される化合物を一般式 (6)



(式中、Y および Z はハロゲン原子を示し、n は前記と同じ意味を示す) で表される化合物と不活性溶媒中にて反応せしめることにより得ることができる。

【0012】上記の反応において使用される化合物 (5) は、公知の化合物であって、G. Karmas, et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 1580 (1952) に記載されているか、又は同文献記載の方法に準じて合成できる。また化合物 (6) は公知の化合物であって、試薬カタログに掲載されている。前記の反応に使用される化合物 (6) の例としては、1, 4-ジプロモブタン、1, 4-ジクロロブタン、1-ブロモ-4-クロロブタン、1, 5-ジブロモペンタン、1, 5-ジクロロペンタン、1-ブロモ-5-クロロペンタン等のジハロゲン化アルカンが挙げられる。

【0013】化合物 (5) と化合物 (6) との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。不活性溶媒量は適宜の量を選択すればよいが、化合物 (5) の 10 ~ 200 倍の容量が例示される。

【0014】また、上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては、無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩または水素化物、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (D BU) 等の第3級有機アミン等が挙げられる。さらに、上記反応においては、ヨウ化ナトリウムやヨウ化カリウムのような反応促進剤を添加してもよい。前記の化合物 (5) と化合物 (6) の使用割合は基本的には当量で反応せしめればよいが、通常は化合物 (6) を 1 ~ 5 当量、特に好ましくは 1. 2 ~ 2. 0 当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物 (6) の 1 ~ 2 当量を用いることが好ましい。

【0015】上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。、反応時間は、化合物 (5) と化合物 (6) の組合せや反応温度等により影響されるが、反応が充分に進行したことを薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等により確認して適宜終了すればよ

10

20

30

40

50

い。通常は 1 時間 ~ 数日で反応は完了する。

【0016】このようにして得られた化合物 (3) に化合物 (4) を反応させて本発明の目的化合物 (1) を得るのであるが、この反応で使用される化合物 (4) としては、一般式 (4) における R₃ 基がフェニル基、m-トリル基、o-メトキシフェニル基、o-フルオロフェニル基、m-トリフルオロメチルフェニル基、2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、4, 6-ジメチル-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、6-エトキシ-2-ピリジル基、6-クロロ-2-ピリジル基、6-トリフルオロメチル-2-ピリジル基、3-シアノ-2-ピリジル基、2-ピリミジニル基、4-メチル-2-ピリミジニル基又は 4, 6-ジメトキシ-2-ピリミジニル基として定義される化合物である。

【0017】上記の化合物 (4) は公知物質であり、その多くは市販されており、また、公知の方法により合成することができる。前記の化合物 (3) と化合物 (4) との反応に用いられる不活性溶媒としては、反応に悪影響を与えない溶媒であればよく、特に限定されないが、好ましい溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトン等が挙げられる。溶媒量は、適宜の量を選択すればよいが、化合物 (3) の 10 ~ 200 倍の容量が例示される。

【0018】上記反応においては、脱酸剤を存在させることが好ましい。この脱酸剤としては無機または有機の塩基が挙げられ、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等のアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩または水素化物、あるいはトリエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (D BU) 等の第3級有機アミン等が例示される。

【0019】上記反応においては、化合物 (3) と化合物 (4) は基本的には当量反応せしめればよいが、通常は化合物 (4) を 1 ~ 5 当量、特に好ましくは 1. 2 ~ 2. 0 当量用いられる。また、脱酸剤は、通常化合物 (4) の 1 ~ 2 当量を用いることが好ましい。上記反応は、室温でも進行し得るが、通常は加熱条件下、例えば、溶媒還流条件下にて行うことが好ましい。、反応時間は、化合物の組合せや反応温度等により適宜選択し、反応が充分に進行したことを薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等により確認して適宜終了すればよい。通常は 1 時間 ~ 数日で反応は完了する。

【0020】化合物 (3) と化合物 (4) との反応液から目的の化合物 (1) を採取するには、反応液中の不溶物を濾去し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルなどのカラムクロマトグラフィーにより分離精製することにより行われる。本発明の目的化合物 (1) の製造に使用される化合物 (3) およびその前駆化合物は、各々各反応物

中から精製してもしなくてもよいが、精製する場合は、例えば、シリカゲルなどの担体を用いるカラムクロマトグラフィーなどの公知の精製法により精製することが好ましい。本発明の目的化合物（1）の具体例として*

*は、例えば、次の表1に示す化合物を挙げることができる。

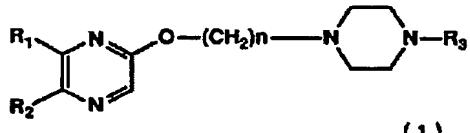
【0021】

【表1】

フェニル: Ph、ピリジル: Py、ピリミジニル: Pm、 () 内は置換位置を示す				
化合物番号	R ₁	R ₂	n	R ₃
579	CH ₃	CH ₃	4	-Ph
575	CH ₃	CH ₃	4	-Ph-OCH ₃ (2)
576	C ₁₁ H ₂₃	C ₁₁ H ₂₃	4	-Ph-CF ₃ (3)
577	CH ₃	CH ₃	4	-Ph-F (2)
578	CH ₃	CH ₃	4	-Ph-CH ₃ (3)
518	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py
588	CH ₃	CH ₃	4	-2-Pm
582	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-CH ₃ (6)
581	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-C1 (6)
590	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-OCH ₃ (6)
583	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-OC ₂ H ₅ (6)
580	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-CN (3)
584	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-(CH ₃) ₂ (4, 6)
585	CH ₃	CH ₃	4	-2-Pm-CH ₃ (4)
605	CH ₃	CH ₃	4	-2-Pm-(OCH ₃) ₂ (4, 6)
647	CH ₃	CH ₃	4	-2-Py-CF ₃ (6)
606	H	H	4	-2-Py
604	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4	-2-Py
610	CH ₃	CH ₃	5	-2-Py

【0022】

【化9】



本発明化合物（1）は、必要に応じて、その医薬上許容される無毒性塩とすることができる。このような塩の例としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酒石酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などが挙げられる。

【0023】これらの塩を本発明化合物（1）から得るには、公知の遊離塩基から塩を得る方法によつて製造することができる。例えば、本発明化合物（1）に適当量の塩酸／メタノール溶液を加え、塩酸塩を析出させ、こ

れを回収すればよい。塩が析出し難い場合には、これにジエチルエーテルなどの有機溶媒を加えてもよい。

【0024】かくして得られた本発明化合物（1）およびその無毒性塩は、後記の通り、セロトニン1Aリセプターに高い親和性を有し、さらに動物実験によつて抗動搖病作用等のセロトニン神経系が関与する疾患に作用することが確認されたので、セロトニン神経系関連疾患治療剤となしうるものであるが、このような治療剤を調製するには、本発明化合物（1）またはその無毒性塩と薬学的に許容される医薬担体とを組合せ、公知方法により製剤化すればよい。

【0025】本発明のセロトニン神経系関連疾患治療剤は、通常経口投与もしくは点滴を含む注射等の非経口投与すればよく、その投与量は、投与経路、被投与者の年齢、体重、症状等によつて異なるが、一般には成人1日当たり、本発明化合物（1）として0.1mg～200mg/kg程度すればよい。

【0026】上記製剤化のための剤型としては、注射剤、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが挙げ

られるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた薬学的に許容される各種医薬担体等を用いることができる。例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤などの経口用製剤の調製に当たつては、澱粉、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスター、無機塩類などの賦形剤、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなどの結合剤、澱粉、ヒドロキシプロビルスター、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキプロビルセルロースなどの崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80などの界面活性剤、タルク、ロウ、水素添加食油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムなどの滑沢剤、流動性促進剤、矯味剤等を用いることができる。

*

* 【0027】また、本発明の薬剤は、エマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤としても使用することができる。非経口剤を調製するには、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレン glycol、ポリエチレングリコールなどを用いることができる。さらに必要に応じ、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤などを加えてもよい。

【0028】

【発明の効果】次に、本発明化合物(1)およびその無毒性塩について、その薬理作用を検討した結果を示す。試験に用いた本発明化合物(1)は表1の化合物番号で表示し、その塩酸塩の形で使用した。対照化合物(2)としては表2に示す化合物を使用した。被験化合物表示は全て化合物番号で示す。

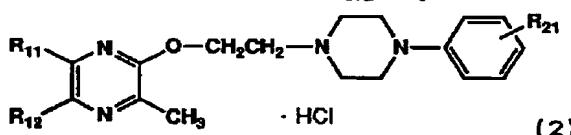
【0029】

【表2】

対照化合物番号	R ₁₁	R ₁₂	R ₂₁
624	H	H	H
625	H	H	o-CH ₃
627	H	H	m-CH ₃
626	H	H	p-CH ₃
603	CH ₃	CH ₃	H
591	CH ₃	CH ₃	o-CH ₃
602	CH ₃	CH ₃	m-CH ₃

【0030】

※※【化10】



【0031】1. セロトニン1A (5HT1A) レセプターに対する親和性

(1) 実験方法

(A) ラット海馬膜画分の調製

SD系雄性ラット(7週令、チャールス・リバー)を断頭後、すばやく脳を取り出し、これに氷冷下50mMトリス・塩酸緩衝液(pH 7.4)を加えて懸濁し、ホモジネートした。このホモジネートを遠心分離(48000g、15分)し、その沈渣を上記緩衝液で再懸濁した。内在性のセロニンを分解するために懸濁液を30℃で20分間保温した後、遠心分離(48000g、15分)し、その沈渣を海馬膜画分とした。

【0032】(B) ³H-8-ヒドロキシジプロビルアミノテトラリン(³H-8-OH-DPAT)結合能の測定方法

上記で調製したラット海馬膜画分(約100~200μg)

g蛋白量)と³H-8-OH-DPAT(ニューイングランド・ニュークレア社、NEN)(最終濃度0.5nM)およびパージリン(pargyline、シグマ社製)(最終濃度10μM)を30℃で30分間反応させた後、反応液をワットマンGF/Cフィルターで吸引濾過することにより反応を停止させ、フィルターにて吸着した放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定し、得られた測定値を総結合量(TB)とした。上記組成にセロニン(最終濃度10μM)を加えて同様に反応させたものの測定値を非特異的結合量(NB)とした。セロニンの代わりに適宜の濃度の各化合物の検体を加えて反応させ、測定値(DTB)を得た。

【0033】(C) K_i値計算法

ある一定濃度における検体の結合阻害率を次の計算式で算出した。

$$\text{結合阻害率 (\%)} = 100 - (DTB - NB) \div (TB)$$

11

-NB) × 100

各検体毎に適宜の濃度（高濃度から低濃度まで）における結合阻害率を求め、横軸に濃度の対数値、縦軸に結合阻害率をプロットし、非線型最小二乗法にて曲線を引き、各検体の IC_{50} 値（50%結合阻害する濃度）を求めた。

【0034】 K_i 値は次の計算式で算出した。

$$K_i = IC_{50} \div (1 + [L] / K_d)$$

〔L〕：実験に用いた放射性リガンド濃度 (0.2 nM)

*す濃度 (0.7174 nM)

IC_{50} ；リセプターと放射性リガンドとの結合を 50 %阻害する薬物濃度

【0035】 (2) 測定結果

セロトニン 1A (5HT 1A) レセプターに対する K_i 値を測定した結果は、表3～4の通りである。尚、セロトニン 1A (5HT 1A) レセプターに対する K_i 値が 100 nM以上の値は (−) で表す。

【0036】

10 【表3】

Kd；放射性リガンドのレセプターに対する親和性を表*

被検化合物 (塩酸塩)		5HT 1A K_i (nM)
本	579	4.9
	578	5.4
発	575	0.6
	577	4.5
明	576	11
	518	1.9
品	582	1.5
	584	5.2
	590	1.2
	583	1.6
	581	2.3
	647	5.8
	580	9.9
	585	13
	588	7.3
	605	12
	610	7.9
	606	9.0
	604	7.1

【0037】

※※【表4】

被検化合物 (塩酸塩)		5HT 1A K_i (nM)
対	624	—
	625	—
照	627	—
	626	—
品	603	—
	591	—
	602	—

【0038】 2. 抗動搖病作用

(1) 測定方法

実験動物としてスンクスを使用した。スンクスはトガリネズミ科の小型動物であり、動搖病や嘔吐を起こす動物

として知られている〔生体の科学 41, 538 (1990)〕。スンクスに単純な加速度刺激を加えると、人での乗り物酔いに相当する症状（動搖病）を呈し最終的に

嘔吐を引き起す。動搖病の発生原因としては、視覚と

平衡感覚などの情報間に異常が起きたり、過去に記憶されていない刺激を感じたときに生じるといわれており、内耳一前庭核経路の障害および脳の高次機能が関与していると考えられている。従って、薬物によりこの嘔吐を抑えることができれば、抗動搖病剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤等として有用である。スンクスに被験化合物を腹腔内投与し、その30分後に振幅4cm・頻*

*度111zの加速度刺激を与え嘔吐の発現有無を観察した。

【0039】(2)測定結果

スンクス動搖病嘔吐に対する作用を測定した結果は表5の通りである。

【0040】

【表5】

被験化合物	投与量	嘔吐するまでの時間	例数
生理食塩水		1分35秒±8秒	46
本 518 (塩酸塩)	1mg/kg	嘔吐せず	4
発 575 (塩酸塩)	3mg/kg	嘔吐せず	4
明 610 (塩酸塩)	3mg/kg	嘔吐せず	4
品 606 (塩酸塩)	3mg/kg	嘔吐せず	4
対 602 (塩酸塩)	3mg/kg	5分±3分30秒	4
照 627 (塩酸塩)	3mg/kg	2分30秒±2分	4

【0041】以上の測定結果によれば、生理食塩水投与群は100%動搖病を呈し、刺激開始後5分以内に嘔吐を引き起こした。ところが、予め本発明化合物(1)塩酸塩を投与すると、嘔吐の発現は完全に阻止され、これらの化合物は抗動搖病剤、制吐剤、抗宇宙酔い剤、抗めまい剤等として有用である。

【0042】3.抗うつ作用(マウス強制水泳)

マウスを水槽に入れるとそこから逃れようと必死にもがく(強制水泳)、しかし逃れられないと判断すると泳ぐ³⁰のをやめ不動の状態に陥る。ところが、抗うつ薬を投与すると逃れようと泳ぐ動作が増強され、逆に不動状態が短縮されることが知られている。また、薬物による強制※

※水泳による不動時間の短縮と臨床的な抗うつ作用が良く相関するため、抗うつ薬の開発においてマウス強制水泳は信頼できるスクリーニング法である。

【0043】実験にはICR系雄性マウスを用い、化合物番号518の本発明化合物(塩酸塩)を腹腔内投与し、その30分後にマウスを水槽に入れ6分間の行動を観察し、その間の不動時間を測定した。測定結果は、表6に示したように、化合物番号518の本発明化合物(塩酸塩)(3、10mg/kg)は著明にマウス不動時間を短縮し、抗うつ作用が認められた。

【0044】

【表6】

被験化合物	投与量	不動時間	例数
生理食塩水(コントロール)		236秒	8
本発明化合物 518(塩酸塩)	3mg/kg 10mg/kg	153秒 108秒	6 6

尚、本発明化合物(1)塩酸塩のいずれの化合物もマウス3匹に50mg/kg腹腔内投与で死亡例を認めず、安全性の高いことが確認された。

【0045】上記の測定結果の通り、本発明の化合物(1)(塩酸塩)は、セロトニン1Aレセプターに対し強い親和性を示し、抗動搖剤、抗宇宙酔い剤、制吐剤、抗めまい剤、抗うつ剤、抗不安剤、摂食障害改善剤等として有用である。

【0046】

【実施例】次に本発明の目的化合物(1)およびその塩酸塩、その製造の例とその中間体に関し実施例および参考例を挙げて本発明を更に詳しく述べる。尚、各実施例および各参考例で得られた目的化合物の物性、即ち核磁気共鳴スペクトル、質量分析の結果は後記の表7、表8および表9に記載する。

【0047】参考例 1

2-(4-クロロプロトキシ)-5,6-ジメチルピラジン

15

5, 6-ジメチル-2-ハイドロキシピラジン 2.55 mg (2. 1 mM) にアセトニトリル 8 mL 中、炭酸カリウム 5.67 mg (2 当量)、1-ブロモ-4-クロロブタン 2.84 μL (1. 2 当量) を加えて、6 時間加熱還流した。不溶物を濾去し母液を得、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art 7734、10 g、クロロホルム) にて精製し、表題の目的物を得た。収量 2.94 mg (收率 67%)

【0048】参考例 2

2-(4-クロロブトキシ) ピラジン

参考例 1 における 5, 6-ジメチル-2-ハイドロキシピラジンの代わりに 2-ハイドロキシピラジン 2.02 mg (2. 1 mM) を用い、22 時間加熱還流し同様の操作を行い表題の目的物を得た。収量 1.20 mg (收率 30.5%)

【0049】参考例 3

2-(4-クロロブトキシ)-5, 6-ジエチルピラジン

参考例 1 における 5, 6-ジメチル-2-ハイドロキシピラジンの代わりに 2-ハイドロキシ-5, 6-ジエチルピラジン 3.19 mg (2. 1 mM) を用い、22 時間加熱還流し同様の操作を行い表題の目的物を得た。収量 4.98 mg (收率 98%)

【0050】参考例 4

2-(5-クロロペントキシ)-5, 6-ジメチルピラジン

参考例 1 における 1-ブロモ-4-クロロブタンの代わりに 1-ブロモ-5-クロロペンタン 3.30 μL (1. 2 当量) を用い、4 時間加熱還流し同様の操作を行い表題の目的物を得た。収量 3.84 mg (收率 80%)

【0051】実施例 1

2-[4-(4-(2-ビリジル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 518]

2-(4-クロロブトキシ)-5, 6-ジメチルピラジン 2.15 mg (1 mM) をアセトニトリル 1.0 mL に溶解し、炭酸カリウム 2.08 mg (1. 5 mM)、1-(2-ビリジル) ピペラジン 1.96 mg (1. 2 mM) を加え、23 時間加熱還流した。不溶物を濾過し、エーテルで洗浄して母液を得た。減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製、Art 7734、20 g クロロホルム:メタノール = 100:1) にて精製し、表題の化合物を得た。収量 1.95 mg (收率 57%)

得られた化合物を 8. 9 N 塩酸/メタノールに溶解し、これにジエチルエーテルを加えて結晶化させ、濾取して塩酸塩を得た。

【0052】実施例 2

2-(4-(4-フェニル-1-ピペラジニル) ブトキ

16

シ)-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 579]
実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-フェニルピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 2.61 mg (收率 77%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0053】実施例 3

2-[4-(4-(2-ビリミジニル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 585]

実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-(2-ビリミジニル) ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 1.90 mg (收率 55%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0054】実施例 4

2-[4-(4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 578]

実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-(3-メチルフェニル) ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 2.74 mg (收率 77%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0055】実施例 5

2-[4-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 575]

実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-(2-メトキシフェニル) ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 2.81 mg (收率 77%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0056】実施例 6

2-[4-(4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 577]

実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-(2-フルオロフェニル) ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 2.99 mg (收率 84%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0057】実施例 7

2-[4-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル) ブトキシ]-5, 6-ジメチルピラジン [化合物 576]

実施例 1 における 1-(2-ビリジル) ピペラジンの代わりに 1-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量 2.66 mg (收率 65%)
実施例 1 と同様にして塩酸塩を得た。

【0058】実施例 8

2-[4-[4-(6-メチル-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン
〔化合物582〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(6-メチル-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量1.69mg(収率4.8%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0059】実施例 9

2-[4-[4-(3,6-ジメチル-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物584〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(3,6-ジメチル-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量1.50mg(収率4.9%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0060】実施例 10

2-[4-[4-(6-メトキシ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物590〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(6-メトキシ-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量1.76mg(収率4.7%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0061】実施例 11

2-[4-[4-(6-エトキシ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物583〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(6-エトキシ-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い、表題の化合物を得た。収量1.54mg(収率4.0%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0062】実施例 12

2-[4-[4-(6-クロロ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物581〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(6-クロロ-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量2.74mg(収率7.3%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0063】実施例 13

2-[4-[4-(6-トリフルオロメチル-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物647〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代

わりに1-(6-トリフルオロメチル-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量1.07mg(収率2.6%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0064】実施例 14

2-[4-[4-(3-シアノ-2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物580〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(3-シアノ-2-ビリジル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量2.96mg(収率8.1%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0065】実施例 15

2-[4-[4-(4-メチル-2-ビリミジニル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物588〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(4-メチル-2-ビリミジニル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量2.00mg(収率5.6%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0066】実施例 16

2-[4-[4-(4,6-ジメトキシ-2-ビリミジニル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物605〕

実施例1における1-(2-ビリジル)ピペラジンの代わりに1-(4,6-ジメトキシ-2-ビリミジニル)ピペラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量2.05mg(収率5.1%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0067】実施例 17

2-[5-[4-(2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ペントキシ]-5,6-ジメチルピラジン〔化合物610〕

実施例1における2-(4-クロロブトキシ)-5,6-ジメチルピラジンの代わりに2-(5-クロロペントキシ)-5,6-ジメチルピラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量3.42mg(収率9.6%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0068】実施例 18

2-[4-[4-(2-ビリジル)-1-ビペラジニル]ブトキシ]ピラジン〔化合物606〕

実施例1における2-(4-クロロブトキシ)-5,6-ジメチルピラジンの代わりに2-(4-クロロブトキシ)ピラジンを用いて同様の反応を行い表題の化合物を得た。収量2.15mg(収率6.9%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0069】実施例 19

2-[4-[4-(2-ピリジル)-1-ピペラジニル]ブトキシ]-5,6-ジエチルピラジン【化合物604】

実施例1における2-(4-クロロブトキシ)-5,6-ジメチルピラジンの代わりに2-(4-クロロブトキシ)-5,6-ジエチルピラジンを用いて同様の反応を

行い表題の化合物を得た。収量205mg(收率51%)

実施例1と同様にして塩酸塩を得た。

【0070】

【表7】

化合物 番号	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ	MASS (FAB)
518	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 47 (2H, m)、2. 57 (4H, t, J=5. 1)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 4~7. 5 (1H, m)、7. 92 (1H, s)、8. 19 (1H, dd, J=1. 3, 5. 0)	342 (MH ⁺)
579	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 46 (2H, t, J=7. 6)、2. 62 (4H, t, J=5. 0)、3. 21 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 4)、6. 85 (2H, t, J=7. 3)、6. 93 (1H, d, J=7. 9)、7. 26 (2H, t, J=7. 9)、7. 92 (1H, s)	341 (MH ⁺)
585	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45~2. 6 (6H, m)、3. 83 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 47 (1H, t, J=4. 9)、7. 92 (1H, s)、8. 30 (2H, d, J=4. 9)	343 (MH ⁺)
578	1. 6~1. 9 (4H, m)、2. 32 (3H, s)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 46 (2H, t, J=7. 6)、2. 61 (4H, t, J=5. 0)、3. 20 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 6~6. 8 (3H, m)、7. 1~7. 2 (1H, m)、7. 92 (1H, s)	355 (MH ⁺)
575	1. 6~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 48 (2H, t, J=7. 6)、2. 67 (4H, br. s)、3. 10 (4H, br. s)、3. 86 (3H, s)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 8~7. 0 (4H, m)、7. 92 (1H, s)	371 (MH ⁺)
577	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 47 (2H,	359 (MH ⁺)

23

24

	t, J=7. 6)、2. 65 (4H, t, J=5. 0)、3. 12 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 9~7. 1 (4H, m)、7. 92 (1H, s)	
576	1. 6~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 47 (2H, t, J=7. 6)、2. 62 (4H, t, J=5. 1)、3. 25 (4H, t, J=5. 1)、4. 31 (2H, t, J=6. 3)、7. 0~7. 1 (3H, m)、7. 34 (1H, t, J=7. 9)、7. 92 (1H, s)	409 (MH ⁺)
582	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 40 (3H, s)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45 (2H, m)、2. 56 (4H, t, J=5. 1)、3. 54 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 43 (1H, d, J=8. 6)、6. 49 (1H, d, J=7. 3)、7. 37 (1H, m)、7. 92 (1H, s)	356 (MH ⁺)
584	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 21 (3H, s)、2. 36 (3H, s)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 44 (2H, m)、2. 56 (4H, t, J=5. 0)、3. 52 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 26 (1H, s)、6. 36 (1H, s)、7. 92 (1H, s)	370 (MH ⁺)

【0071】

【表8】

化合物 番号	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ	MASS (FAB)
590	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45 (2H, m)、2. 55 (4H, t, J=5. 1)、3. 53 (4H, t, J=5. 1)、3. 87 (3H, s)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 07 (1H, d, J=7. 6)、6. 15 (1H, d, J=7. 9)、7. 40 (1H, m, 7. 92 (1H, s)	372 (MH ⁺)
583	1. 37 (3H, t, J=7. 3)、1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45 (2H, m)、2. 55 (4H, t, J=5. 0)、3. 52 (4H, t, J=5. 0)、4. 28 (2H, q, J=7. 3)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 05 (1H, d, J=7. 9)、6. 14 (1H, d, J=7. 9)、7. 39 (1H, t, J=7. 9)、7. 92 (1H, s)	386 (MH ⁺)
581	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 5 (2H, m)、2. 53 (4H, t, J=5. 1)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 48 (1H, d, J=8. 2)、6. 59 (1H, d, J=7. 3)、7. 38 (1H, m)、7. 92 (1H, s)	376 (MH ⁺)
647	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45~2. 50 (2H, m)、2. 56 (4H, t, J=5. 1)、3. 61 (4H, t, J=5. 1)、4. 31 (2H, t, J=6. 3)、6. 76 (1H, d, J=8. 6)、6. 93 (1H, d, J=7. 3)、7. 5~7. 6 (1H, m)、7. 92 (1H, s)	410 (MH ⁺)
580	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 47 (2H, t, J=7. 6)、2. 60 (4H, t, J=5. 0)、3. 75 (4H, t, J=5. 0)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 73 (1H, dd)	367 (MH ⁺)

	, J=5. 0, 7. 6)、7. 76 (1H, dd, J=2. 0, 7. 6)、7. 92 (1H, s)、8. 33 (1H, m)	
588	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 33 (3H, s)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 45~2. 55 (6H, m)、3. 83 (4H, t, J=5. 1)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、6. 36 (1H, d, J=5. 0)、7. 92 (1H, s)、8. 16 (1H, d, J=5. 0)	357 (MH ⁺)
605	1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、2. 46 (2H, m)、2. 48 (4H, t, J=5. 1)、3. 81 (4H, t, J=5. 1)、3. 85 (6H, s)、4. 30 (2H, t, J=6. 3)、5. 36 (1H, s)、7. 92 (1H, s)	403 (MII ⁺)
610	1. 44~1. 86 (6H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 42 (2H, m)、2. 44 (3H, s)、2. 56 (4H, t, J=5. 1)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 28 (2H, t, J=6. 6)、6. 59~6. 66 (2H, m)、7. 44~7. 5 (1H, m)、7. 92 (1H, s)、8. 19 (1H, dd, J=1. 3, 5. 0)	356 (MH ⁺)
606	1. 6~1. 9 (4H, m)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 57 (4H, t, J=5. 1)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 35 (2H, t, J=6. 4)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 45~7. 5 (1H, m)、8. 05~8. 1 (2H, m)、8. 15~8. 2 (2H, m)	314 (MH ⁺)
604	1. 24 (3H, t, J=7. 6)、1. 27 (3H, t, J=7. 6)、1. 65~1. 9 (4H, m)、2. 46 (2H, t, J=7. 4)、2. 57 (4H, t, J=5. 1)、2. 73 (2H, q, J=7. 6)、2. 76 (2H, q, J=7. 6)、3. 55 (4H, t, J=5. 1)、4. 33 (2H, t, J=6. 3)、6. 6~6. 7 (2H, m)、7. 45~7. 5 (1H, m)、8. 15~8. 2 (1H, m)	370 (MH ⁺)

参考例 番号 化合物	¹ H-NMR (CDCl ₃ , TMS) δ	MASS (FAB)
1	1. 95 (4H, m)、2. 41 (3H, s)、2. 43 (3H, s)、3. 61 (2H, m)、4. 31 (2H, m)、7. 92 (1H, s)	217 (MH ⁺) 215 (MH ⁺)
2	1. 9~2. 0 (4H, m)、3. 55~3. 65 (2H, m)、4. 3~4. 4 (2H, m)、8. 05~8. 15 (2H, m)、8. 22 (1H, s)	189 (MH ⁺) 187 (MH ⁺)
3	1. 24 (3H, t, J=7. 6)、1. 28 (3H, t, J=7. 6)、1. 9~2. 0 (4H, m)、2. 74 (2H, q, J=7. 6)、2. 76 (2H, q, J=7. 6)、3. 55~3. 65 (2H, m)、4. 34 (2H, t, J=5. 9)、7. 96 (1H, s)	245 (MH ⁺) 243 (MH ⁺)
4	1. 55~1. 65 (2H, m)、1. 75~1. 95 (4H, m)、2. 42 (3H, s)、2. 44 (3H, s)、3. 57 (2H, t, J=6. 6)、4. 28 (2H, t, J=6. 3)、7. 92 (1H, s)	231 (MH ⁺) 229 (MH ⁺)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶ 識別記号 執内整理番号 F I 技術表示箇所
 A 61 K 31/505 A C P 9454-4C
 A E D 9454-4C
 C 07 D 401/12 2 4 1
 403/12 2 3 9